

# HLA-B27-ассоциированный увеит: самостоятельная болезнь или вариант спондилоартрита?

Годзенко А.А.<sup>1</sup>, Разумова И.Ю.<sup>2</sup>, Гусева И.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва; <sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва  
<sup>1</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 119021, ул. Россолимо, 11А; <sup>3</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье освещены вопросы взаимосвязи HLA-B27-ассоциированного увеита и спондилоартритов (SpA). Представлены генетические аспекты воспаления глаз и опорно-двигательного аппарата, роль антигена гистосовместимости HLA-B27 и вклад других генов в развитие увеита и спондилита. Охарактеризованы общие патогенетические механизмы развития этих заболеваний: значение факторов врожденного иммунитета, провоспалительных цитокинов в инициации воспаления глаз и суставов. Проанализирована частота выявления SpA при разных формах увеита, выявлены предикторы развития SpA у пациентов с увеитом. Представлен алгоритм, позволяющий своевременно диагностировать SpA при наличии острого переднего увеита. В качестве наиболее значимых признаков, ассоциированных со SpA у пациентов с увеитом, выделены HLA-B27, локализация воспаления в переднем отрезке глаза, одностороннее поочередное поражение глаз, острое рецидивирующее течение, дебют увеита в возрасте до 30 лет. Сопоставлены особенности течения и частота осложнений при увеите со SpA и без SpA. Показано, что при наличии SpA статистически значимо чаще возникают обострения увеита и связанные с ним осложнения. Обоснована необходимость тесного взаимодействия офтальмологов и ревматологов в процессе ведения пациентов с увеитом.

**Ключевые слова:** спондилоартриты; увеит; HLA-B27.

**Контакты:** Алла Александровна Годзенко; [alla1106@mail.ru](mailto:alla1106@mail.ru)

**Для ссылки:** Годзенко АА, Разумова ИЮ, Гусева ИА. HLA-B27-ассоциированный увеит: самостоятельная болезнь или вариант спондилоартрита? Современная ревматология. 2020;14(3):125–131. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-125-131

## HLA-B27-associated uveitis: an independent disease or a variant of spondyloarthritis?

Godzenko A.A.<sup>1</sup>, Razumova I.Yu.<sup>2</sup>, Guseva I.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Research Institute of Eye Diseases, Moscow; <sup>3</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

<sup>1</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; <sup>2</sup>11A, Rossolimo St., Moscow 119021, Russia; <sup>3</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The paper highlights the relationship between HLA-B27-associated uveitis and spondyloarthritis (SpA). It presents the genetic aspects of inflammation of the eyes and musculoskeletal system, the role of the HLA-B27 histocompatibility antigen, and the contribution of other genes to the development of uveitis and spondylitis. The authors characterize the general pathogenetic mechanisms of the development of these diseases: the importance of factors of innate immunity, proinflammatory cytokines in the initiation of inflammation of the eyes and joints. The detection rate of SpA is analyzed in various forms of uveitis; the predictors of SpA development are identified in the patients. An algorithm is presented, which makes it possible to timely diagnose SpA in the presence of acute anterior uveitis. HLA-B27, inflammation in the ocular anterior chamber, unilateral alternating eye lesions, an acute recurrent course, and uveitis onset at the age of less than 30 years are singled out as the most significant signs associated with SpA in patients with uveitis. The features of the course and the frequency of complications in uveitis with and without SpA are compared. It is shown that exacerbations of uveitis and associated complications occur statistically significantly more frequently in SpA. There is evidence for the need for a close interaction between ophthalmologists and rheumatologists in the management of patients with uveitis.

**Keywords:** spondyloarthritis; uveitis; HLA-B27.

**Contact:** Alla Aleksandrovna Godzenko; [alla1106@mail.ru](mailto:alla1106@mail.ru)

**For reference:** Godzenko AA, Razumova IYu, Guseva IA. HLA-B27-associated uveitis: an independent disease or a variant of spondyloarthritis? Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(3):125–131. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-125-131

Увеит — воспаление сосудистого тракта глаза — представляет собой гетерогенную группу заболеваний разной этиологии, локализации, течения. В общей структуре увеитов частота HLA-B27-ассоциированного переднего увеита (ПУ) составляет, по разным данным, 10–14%, а среди ПУ — 33–67% [1, 2]. Типичный фенотип HLA-B27-ассоциированного ПУ — негранулематозное воспаление переднего отрезка глаза с острым началом, односторонним,

нередко поочередным поражением глаз, склонностью к рецидивированию [2].

ПУ является классическим внескелетным проявлением анкилозирующего спондилита (АС) и других спондилоартритов (SpA). Хотя взаимосвязь увеита и SpA не вызывает сомнений, вопросы взаимоотношения этих заболеваний на протяжении многих лет остаются в фокусе внимания ревматологов и офтальмологов. Почему при АС поражение позво-

ночника и суставов сочетается с воспалением глаз? Что объединяет эти разные и удаленные друг от друга структуры?

Конкретные механизмы развития воспалительного процесса, а также причины такой локализации воспаления продолжают изучаться. Тем не менее сегодня не вызывает сомнения, что увеит и спондилит имеют общую генетическую, иммунную основу, а также общие мишени патологического процесса.

Несомненно, основным генетическим фактором, объединяющим спондилит и увеит, является HLA-B27. Однако его роль в механизмах развития болезни до конца не уточнена. Наряду с теориями, которые рассматривались в конце XX в. («молекулярной мимикрии», «рецепторная», «артритогенного пептида»), в настоящее время выдвигаются новые гипотезы, основанные на современных генетических, молекулярных, эпидемиологических исследованиях [3–5].

Активно обсуждаются три основные теории:

1) непосредственное влияние HLA-B27 на иммунную систему: Т-клетки распознают пептиды, представляемые антигеном HLA-B27, и таким образом изменяется иммунный ответ организма;

2) misfolding-теория — под действием микробных или иных антигенов в клетке происходит неправильная сборка тяжелых цепей HLA-B27, что влечет за собой серию внутриклеточных метаболических реакций, известных как «unfolded protein response» — ответ на нескрученные белки, причем подвержены этому процессу в большей степени болезнь-ассоциированные субтипы — HLA-B\*2705 и HLA-B\*2704 [5–8]. В результате происходит аккумуляция молекул HLA-B27 в эндоплазматическом ретикулуме, где посредством активации фактора нуклеарной транскрипции (NF- $\kappa$ B) запускается стрессовый ответ эндоплазматического ретикулума, неконтролируемая выработка провоспалительных цитокинов и системное воспаление [9];

3) экспрессия гомодимеров HLA-B27 на поверхности клеточной стенки, что, в свою очередь, провоцирует стрессовый ответ эндоплазматического ретикулума [10]. В экспериментах на трансгенных крысах было показано, что наличие гомодимеров HLA-B27 коррелирует с развитием АС и увеита [11, 12].

Ассоциация увеита, АС и HLA-B27 начала широко обсуждаться в литературе с 1970-х гг. [13]. В настоящее время позитивность по HLA-B27 считается практически необходимым условием развития увеита при АС. Известно, что пациенты с АС, имевшие по крайней мере один эпизод увеита в течение болезни, являются носителями B27-антигена. Кроме того, обсуждалась роль гомозиготности по B27-антигену в развитии увеита [14]. Однако более позднее исследование, выполненное Т. Kim и соавт. [15], не продемонстрировало достоверных различий в частоте развития ПУ у гомозиготных и гетерозиготных по HLA-B27 пациентов с АС.

Помимо HLA-B27, в развитии глазного воспаления рассматриваются и ряд других генов как HLA-комплекса (*MIC A*), так и вне его (*NOD-2*, *IL23R*, *ERAP*).

В ряде работ обсуждалась роль в развитии увеита гена главного комплекса гистосовместимости — *MIC A*, расположенного на коротком плече 6-й хромосомы рядом с локусом В. Этот ген отличается высоким полиморфизмом и часто выявляется и у B27-позитивных, и у B27-негативных пациентов с острым ПУ, а также у больных псориазом, язвенным колитом [16, 17].

Ген *NOD-2*, расположенный на 16-й хромосоме, ранее обнаруженный у пациентов с болезнью Крона, АС, псориазом и другими воспалительными заболеваниями с поражением глаз, также оказался ассоциирован с развитием увеита [18].

В ряде исследований в результате генотипирования больших когорт больных АС были выявлены однонуклеотидные полиморфизмы и гаплотипы гена *ERAP-1*, связанные с разными проявлениями АС: спондилитом, артритом, увеитом [19, 20].

Детальный анализ клинических проявлений АС и полиморфизмов гена *IL23R*, выполненный китайскими исследователями, продемонстрировал, что один из этих полиморфизмов (rs7375018) тесно ассоциирован с увеитом у больных АС [21].

ПУ и СпА объединяют не только генетические факторы, но и общие иммунопатогенетические механизмы, в основе которых лежит иницирующая стимуляция врожденного иммунитета какими-либо факторами внешней среды или эндогенными факторами, что реализуется путем активации Th17-клеток с активной выработкой провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли  $\alpha$ , семейства интерлейкинов. Так, в исследовании Z. Zhuang и соавт. [22] было выявлено повышенное содержание Th17-клеток в жидкости передней камеры глаза у больных ПУ по сравнению со здоровыми (контроль), в то время как Т-регуляторных клеток (T-reg) было достоверно меньше. Более того, отношение уровня Th17-клеток к таковому T-reg в периферической крови у пациентов с ПУ было значительно выше, чем в контроле, и коррелировало с активностью болезни. Эти данные подтвердили роль дисбаланса Th17/T-reg в развитии и прогрессировании HLA-B27-ассоциированного ПУ, в то же время отношение Th17/T-reg можно расценивать как показатель активности болезни. Дальнейшее изучение механизмов регуляции Th17/T-reg может привести к разработке новых подходов к лечению HLA-B27-ассоциированного увеита.

Общим для СпА и увеита патогенетическим фактором, по мнению J.T. Rosenbaum и соавт. [23, 24], является нарушение кишечного микробиома. Колонизация кишечника патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, а также нарушение его барьерной функции вследствие воспаления ведут к диссеминации антигенов кишечной флоры с транслокацией их в лимфатические узлы кишечника, глаз, суставов, где Т-клетки в результате антигенной мимикрии распознают их как собственные (рис. 1). Несмотря на важную роль кишечного дисбиоза в развитии глазного воспаления, увеит при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) развивается реже, чем при АС. Возможно, это связано с более редкой ассоциацией ВЗК с HLA-B27, который имеет решающее значение для развития увеита при СпА.

Наконец, увеит и поражение опорно-двигательного аппарата объединяют общие анатомические, биомеханические, патофизиологические особенности: цилиарное тело глаза является местом прикрепления фиброзных (цинновых) связок хрусталика, рассматриваемым как своеобразный энтезис, который может подвергаться биомеханическому стрессу (рис. 2). Энтезис развивается в фиброзно-хрящевых структурах предположительно вследствие повторяющейся компрессии и микротравматизации, что приводит к aberrantным механизмам тканевой репарации и, воз-

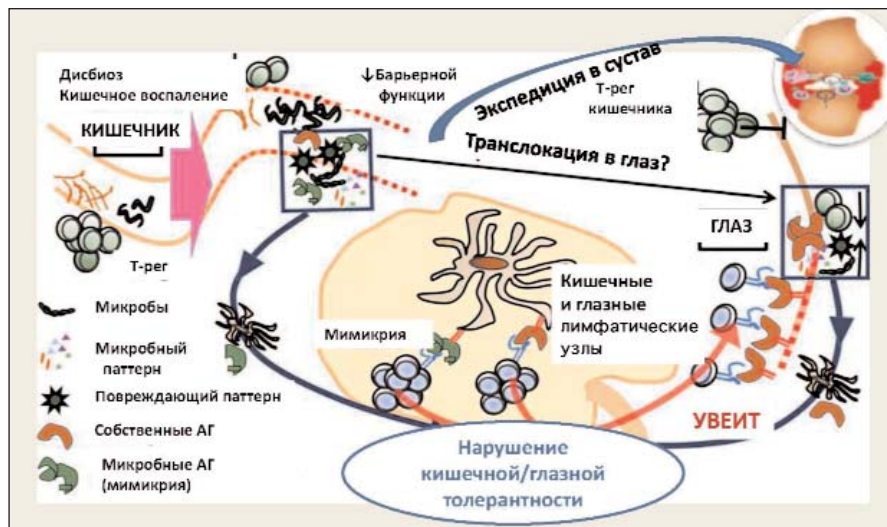


Рис. 1. Роль кишечного микробиома в развитии увеита (адаптировано из [23]).

АГ — антигены

Fig. 1. The role of the gut microbiome in the development of uveitis (adapted from [23]).

AG — antigens

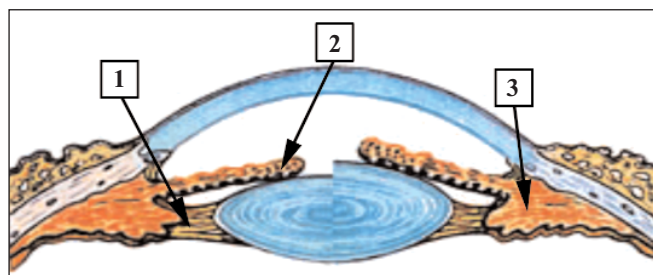


Рис. 2. Энтезисы переднего отдела глаза: 1 — цинновa связка, 2 — сфинктер зрачка, 3 — мышцы цилиарного тела [27]

Fig. 2. Entheses of the ocular anterior chamber: 1 — ligament of Zinn; 2 — sphincter muscle of the pupil; 3 — muscles of the ciliary body [27]

можно, бактериальной сенситизации и молекулярной мимикрии [25]. Своеобразное воспаление энтезисов при увеите подтверждалось обнаружением воспалительного отека инсерций сухожилий мышц цилиарного тела, а также признаками энтезита цинновой связки, непосредственно соединяющейся с цилиарным телом [26].

Таким образом, СпА и ПУ имеют не только сходные патогенетические механизмы, но и общую мишень воспалительного процесса, что может объяснять частое развитие увеита у больных СпА.

Не менее интересным представляется обсуждение вопросов, связанных с нозологической принадлежностью и самостоятельностью ПУ, развивающегося на фоне СпА. Существует мнение, что HLA-B27-ассоциированный ПУ и СпА, — два самостоятельных заболевания. Такая позиция основана на том, что обострения увеита не всегда совпадают по времени с обострениями спондилита/артрита. Кроме того, далеко не у всех больных HLA-B27-ассоциированным ПУ обнаруживаются признаки АС и других СпА. Таким образом, вопрос о том, является ли HLA-B27-ассоциированный ПУ самостоятельным заболеванием глаз, начальной стадией или неполным вариантом СпА, остается открытым. Не до конца ясно, как классифицировать клинические син-

дромы, включающие HLA-B27-ассоциированный ПУ и отдельные признаки СпА, например энтезит? В этом контексте заслуживают внимания данные S. Munoz-Fernandez и соавт. [28], которые показали, что у пациентов с идиопатическим ПУ могут наблюдаться УЗИ-признаки повреждения энтезисов, аналогичные энтезиту при СпА. При исследовании 1200 энтезисов у 100 пациентов с подтвержденным диагнозом СпА, HLA-B27-ассоциированным и HLA-B27-негативным ПУ без СпА, другими формами увеитов и группы здоровых лиц (контроль) было установлено, что MASEI (Madrid Sonography Enthesitis Index) значимо выше у пациентов со СпА и HLA-B27-ассоциированным ПУ, чем у больных с другими формами увеита и в контрольной группе. По мнению авторов, рецидивирующий ПУ, особенно HLA-B27-ассоцииро-

ванный, представляет собой abortивную форму СпА.

Интересно, что основоположники концепции СпА — J. Moll и V. Wright считали HLA-B27-ассоциированный ПУ самостоятельным заболеванием из круга СпА, которое может давать клинические «перекресты» с АС или другими вариантами СпА [29].

Позже Н. Zeidler и В. Amor [30] представили свою точку зрения, согласно которой следует выделять экстраартикулярный вариант СпА, в рамках которого можно рассматривать HLA-B27-ассоциированный ПУ без явных признаков поражения опорно-двигательного аппарата. Такая позиция, по мнению авторов, способствует своевременной диагностике СпА в случаях, когда воспаление глаз предшествует поражению скелета.

В связи с этим закономерен вопрос, всегда ли HLA-B27-ассоциированный ПУ является предиктором развития СпА? В каких случаях наиболее высока вероятность присоединения спондилита/артрита у пациентов с таким типом воспаления глаз?

Анализ различных когорт больных АС показывает, что увеит нередко развивается до поражения позвоночника и суставов. Оценка 140 больных АС с увеитом, наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», показала, что у 37 (26,4%) из них дебют увеита состоялся до начала клинических проявлений спондилита [31]. По данным французской когорты DESIR, у 37% пациентов увеит дебютировал до появления воспалительной боли в спине [32]. В исследовании COSPA, включавшем 301 пациента со СпА, к моменту установления диагноза у 11,5% были эпизоды увеита [33].

Кроме того, многочисленные данные свидетельствуют о малосимптомном течении СпА у больных ПУ. Так, Е. Pato и соавт. [34] обследовали 514 пациентов с ПУ, у 117 (22,8%) из которых имелись клиническо-инструментальные проявления СпА, а поражение глаз в 68,3% случаев характеризовалось развитием острого переднего одностороннего увеита.

Высокая частота СпА у пациентов с HLA-B27-ассоциированным ПУ была отмечена и в работе Y.M. Chung и соавт.



[35]. Из 504 пациентов у 76,8% были выявлены различные СпА, в том числе АС — у 42,5% и недифференцированный СпА — у 29,8%. При этом авторы отмечают, что при ассоциации со СпА увеит достоверно чаще начинается в более молодом возрасте и характеризуется высокой частотой рецидивов.

Оценка 394 пациентов испанской когорты с разными формами увеита продемонстрировала, что у 72 (18%) из них имелся СпА, который у 42 (59%) был диагностирован до, а у 30 (41%) — после дебюта увеита. При СпА увеит в большинстве случаев был острым передним односторонним и в 94% ассоциировался с HLA-B27 [36].

В исследование М. Sykes и соавт. [37] было включено 366 пациентов с неинфекционным ПУ, из них 57 (16%) уже имели установленный диагноз аксиального СпА (аксСпА). Еще 73 пациентам, соответствовавшим критериям включения, среди которых основным была воспалительная боль в спине, начавшаяся в возрасте до 45 лет, была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) крестцово-подвздошных суставов (КПС). В результате у 17 (23,3%) пациентов был подтвержден диагноз аксСпА, из них у 13 на основании МРТ-признаков активного сакроилиита, а у 4 клинически. При сравнении 17 пациентов с аксСпА и 56 без аксСпА по различным клиническим параметрам оказалось, что больные аксСпА имели достоверно более высокие значения BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), СРБ и у них чаще выявлялись ВЗК. С учетом прежде диагностированных случаев частота аксСпА у пациентов с ПУ в этом исследовании составила 20,2%.

Интересные данные представлены группой чешских авторов, обследовавших 65 пациентов с ПУ, не имевших диагноза ревматического заболевания [38]. Целью исследования было определение соответствия пациентов критериям аксСпА и/или периферического СпА и сравнение полученных результатов с таковыми у здоровых лиц (контроль). Обследование включало МРТ КПС для выявления воспалительных изменений в данной области. Оказалось, что 30 (46,2%) пациентов удовлетворяли критериям СпА: 22 (34%) — визуализационной ветви критериев аксСпА, 7 (12%) — клинической ветви и 2 (3%) — критериям периферического СпА.

Для выявления СпА у больных ПУ группой ирландских авторов был разработан алгоритм DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool), чувствительность и специфичность которого составили более 95% (рис. 3) [39]. В процессе разработки алгоритма обследовано 104 пациента с ПУ неустановленной этиологии, у которых на основании анкетирования определялось наличие воспалительной боли в спине, проводилось исследование HLA-B27, после чего их направляли к ревматологу для выявления клинических признаков СпА и дальнейшего обследования. Оказалось, что около 40% пациентов с ПУ имеют призна-

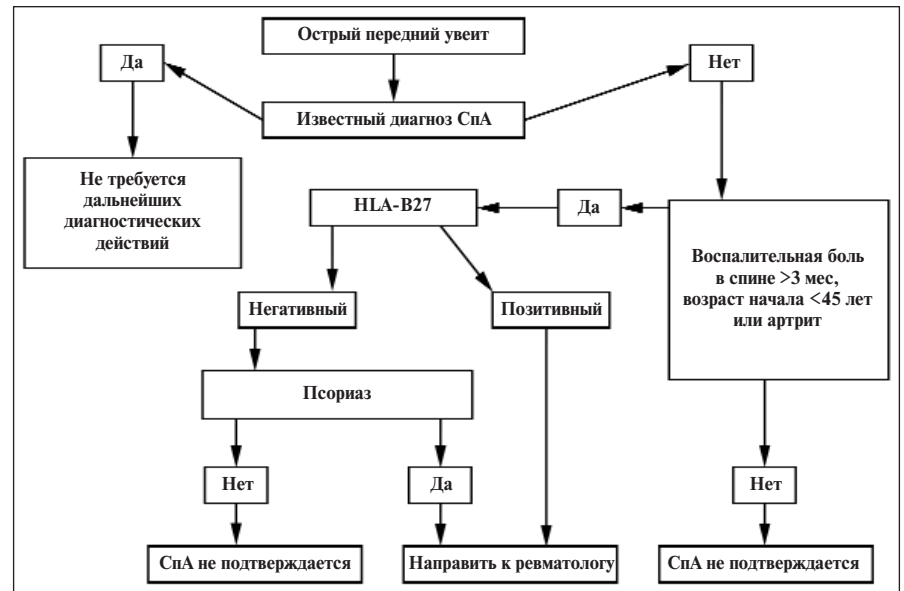


Рис. 3. Алгоритм DUET для выявления СпА у пациентов с ПУ [39]  
Fig. 3. The DUET algorithm for detecting SpA in patients with anterior uveitis [39]

ки ранее не диагностированного СпА. Среди больных с вновь выявленным СпА преобладали пациенты с аксСпА, причем большинство (71%) из них соответствовали критериям АС.

В дальнейшем у пациентов когорты DUET с ПУ и СпА и без СпА было оценено качество жизни с использованием неспецифического опросника качества жизни SF-36 и специфического опросника качества жизни для больных с нарушением зрения VCM1 (Vision Core Measure 1) [40]. Сравнительный анализ этих групп продемонстрировал более низкие показатели физического функционирования в группе пациентов с сочетанием ПУ и СпА по сравнению с пациентами с изолированным ПУ.

Алгоритм DUET был использован для оценки 87 пациентов с ПУ офтальмологического отделения клинки Charité, у 36 (41%) из которых при обследовании выявлены признаки СпА. Обязательной частью обследования была МРТ КПС, которая выполнялась всем пациентам независимо от наличия воспалительной боли в спине. Среди пациентов с ПУ и подтвержденным по данным МРТ активным сакроилиитом у 5 не было воспалительной боли в спине, что обосновывает предположение о возможности скрытого течения спондилита у больных ПУ [41].

Таким образом, данные о частоте СпА у пациентов с увеитом существенно различаются: от 18% при разных его формах до 76,8% при HLA-B27-ассоциированном ПУ, что подтверждает значение локализации воспаления и В27-антигена в определении нозологической принадлежности увеита (см. таблицу).

Несмотря на представленную высокую частоту СпА у пациентов с HLA-B27-ассоциированным ПУ, у определенной части больных СпА не развивается даже спустя много лет после начала увеита. В связи с этим выделение у пациентов с HLA-B27-ассоциированным ПУ клинических признаков, свойственных увеиту при СпА и повышающих вероятность развития СпА, имеет большое практическое значение.

**Частота СпА у пациентов с увеитом, по данным разных исследований**  
**The incidence of SpA in patients with uveitis according to various studies**

Исследование	Количество пациентов, n	Тип увеита	Пациенты с признаками СпА %	особенности увеита
E. Pato и соавт., 2000 [34]	514	ПУ	22,7	Односторонний острый ПУ
Y.M. Chung и соавт., 2009 [35]	504	HLA-B27 + ПУ	76,8	Чаше рецидивы, более молодой возраст дебюта
J. Fernandez-Melon и соавт., 2004 [36]	394	Разные типы	18	Односторонний острый ПУ
M. Sykes и соавт., 2018 [37]	366	Неинфекционный ПУ	20,2	Повышение уровня СРБ, наличие ВЗК
K. Bubova и соавт., 2019 [38]	65	ПУ	46	Чаше рецидивы
M. Haroon и соавт., 2015 [39]	104	ПУ	40	Выше значения VCM1 и SF-36
J. Rademacher и соавт., 2015 [41]	87	ПУ	41	—

Выполненная ранее в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» оценка 105 пациентов с разными формами увеита позволила диагностировать различные СпА у 60 (57,1%) из них, при этом частота СпА при ПУ составила 67,4% [42]. Наиболее значимыми признаками, ассоциированными со СпА у пациентов с увеитом, оказались: связь с HLA-B27 (отношение шансов, ОШ 17,818; 95% доверительный интервал, ДИ 6,685–47,494), локализация в переднем отрезке глаза (ОШ 7,719; 95% ДИ 2,046–29,125), одностороннее поражение (ОШ 4,141; 95% ДИ 1,645–10,423), поочередное воспаление глаз (ОШ 10,250; 95% ДИ 3,263–32,198), острое рецидивирующее течение (ОШ 5,500; 95% ДИ 2,366–12,785), дебют увеита в возрасте до 30 лет (ОШ 2,364; 95% ДИ 1,072–5,213). На основании выявленных достоверных различий в клинической картине и течении увеита у больных с и без СпА был разработан алгоритм диагностики СпА у пациентов с увеитом. Следует отметить, что клиническая характеристика увеита имеет большое значение при невозможности HLA-типирования. В таких ситуациях можно предположить начальную стадию или малосимптомное течение СпА только на основании течения и локализации увеита. Следовательно, в случаях одностороннего рецидивирующего острого ПУ с поочередным поражением глаз целесообразно дальнейшее обследование для выявления симптомов СпА: определение HLA-B27, рентгенография или МРТ КПС и позвоночника. Напротив, у пациентов с двусторонним хроническим поражением заднего отдела глаза (изолированным хориоретинитом, ретинальным васкулитом, оптический невритом) или пануевитом целесообразен поиск инфекции, опухолей, неврологической патологии или других системных заболеваний.

С учетом сходства в генетике и механизмах развития ПУ и СпА, частого сочетания этих состояний, закономерен вопрос: имеются ли различия в иммунопатогенезе и течении изолированного увеита и увеита, ассоциированного со СпА?

Для выявления этих различий F. Rivera-Civico и соавт. [43] исследовали популяции лимфоцитов у пациентов с острым ПУ со СпА и без него. У пациентов с идиопатическим HLA-B27-ассоциированным ПУ отмечалось более низкое содержание CD4CDR45+ Т-клеток (9,5%), чем у пациентов со СпА (10,2%), и более высокое содержание CD4CD45- Т-клеток (7,9%) по сравнению с пациентами со СпА (6,8%). Тем не менее существенных различий в клини-

ческих проявлениях и течении увеита между этими группами пациентов не обнаружено.

R. Levinson и соавт. [44] исследовали уровень KIR-рецепторов у пациентов с HLA-B27-ассоциированным ПУ с и без СпА. В результате получены данные о более низком уровне ряда KIR-рецепторов у пациентов с HLA-B27-ассоциированным ПУ и аксСпА по сравнению с пациентами без аксСпА. Вероятно, HLA-B27 в отсутствие KIR не может инициировать ранний NK- или CD8+ клеточный ответ для элиминации антигенного стимула, что может вносить вклад в развитие СпА. Кроме того, было показано, что ингибирование KIR-рецепторов может ускорить развитие воспаления глаз.

Сопоставление клинических проявлений у 581 пациента с HLA-B27-ассоциированным ПУ с АС и 475 пациентов с такой же формой увеита без АС, выполненное P. Yang и соавт. [45], показало, что в группе АС было больше мужчин, чаще наблюдались двустороннее или поочередное поражение глаз, фибринный выпот в передней камере глаза, синехии, вторичная глаукома, катаракта и, как следствие, снижение остроты зрения по сравнению с больными без АС, что свидетельствует о более тяжелом течении увеита при наличии АС.

В исследовании C. Mitulescu и соавт. [46] также сравнивались фенотипические особенности пациентов с ПУ в зависимости от наличия или отсутствия СпА. Из 67 пациентов с ПУ у 32 был подтвержден СпА (у 21 СпА был диагностирован ранее, у 11 — впервые) в соответствии с критериями ASAS (Assessment in Spondyloarthritis International Society). Группа больных с подтвержденным СпА отличалась достоверно большим количеством мужчин, более молодым возрастом, высокой частотой выявления HLA-B27, частыми рецидивами увеита, достоверно более высокой медианой СРБ.

О влиянии системного воспалительного заболевания на течение ПУ свидетельствуют результаты исследования, выполненного в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», в ходе которого сравнивалась частота осложнений у больных HLA-B27-ассоциированным ПУ со СпА и без СпА [47]. В исследование было включено 189 пациентов, которых наблюдали в течение 10 лет. Помимо стандартного офтальмологического обследования по показаниям проводили компьютерную периметрию, УЗИ глаз, оптическую когерентную томографию сетчатки и зрительного нерва, флюоресцентную ангиографию глазного дна и электрофизиологические исследования. Пациенты проходили стандартное ревматологическое

обследование для выявления возможных симптомов СпА, а также исследование на HLA-B27. В результате у 108 (57,1%) из них выявлены различные признаки СпА. В группе со СпА по сравнению с больными без СпА в 1,5 раза чаще отмечались различные осложнения ПУ. При этом статистически значимые различия обнаружены в частоте развития осложненной катаракты, глаукомы, синехий, деструкции стекловидного тела и сочетания нескольких осложнений. Макулопатия, кистозный макулярный отек, дегенерация роговицы, атрофия зрительного нерва также чаще выявлялись в группе СпА, однако различия были статистически незначимыми. Было показано, что число обострений увеита на 100 пациенто-лет и среднее число обострений ПУ в год было выше в группе СпА, чем в группе без СпА. Результаты этого исследования подтверждают взаимосвязь между развитием осложнений ПУ и частотой обострений, а рецидивирующее течение ПУ, собственное АС и другим СпА, является не только фактором риска развития осложнений, но и имеет позитивную предсказательную ценность для диагностики СпА.

В свою очередь, как показано в исследовании М. Kim и соавт. [48], течение HLA-B27-ассоциированного ПУ зависит от исходных параметров тяжести воспаления: при высокой частоте рецидивов значимо чаще наблюдаются ускорение СОЭ, высокий уровень СРБ, гипопион в дебюте болезни.

Таким образом, вопрос, является ли HLA-B27-ассоциированный ПУ проявлением СпА или самостоятель-

ным воспалительным заболеванием, остается открытым и активно обсуждается. Ответить на него поможет длительное систематическое наблюдение за большими группами таких пациентов. По-видимому, это достаточно гетерогенная категория больных, у части из которых процесс может эволюционировать в СпА. По разным данным, частота СпА у больных увеитом составляет от 18% при разных его формах и до 76,8% при HLA-B27-ассоциированном ПУ. Предикторами развития СпА у пациентов с увеитом являются: позитивность по HLA-B27, локализация воспаления в переднем отделе глаза, рецидивирующее течение. При этом ПУ у больных СпА ассоциирован с более высокой частотой осложнений, чем у больных без СпА. Возможно, существуют дополнительные генетические или иммунологические маркеры, определяющие дальнейшее течение HLA-B27-ассоциированного ПУ, которые еще предстоит идентифицировать.

В любом случае даже при отсутствии жалоб со стороны позвоночника и суставов обнаружение HLA-B27 при увеите, особенно при его рецидивирующем течении, следует воспринимать как предиктор возможного развития заболевания из группы СпА. Такие пациенты должны находиться в сфере особого внимания офтальмологов и ревматологов. Взаимодействие специалистов и совместное обследование пациентов, включающее выявление HLA-B27, клинических и радиологических признаков СпА, а также длительное динамическое наблюдение, являются залогом своевременной диагностики СпА у больных ПУ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chang J, McCluskey P, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol.* Jul-Aug 2005;50(4):364-88. doi: 10.1016/j.survophthal.2005.04.003.
- Pathanapitoon K, Dodds EM, Cunningham ET, Rothova A. Clinical Spectrum of HLA-B27 associated ocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017 Aug;25(4):569-576. doi: 10.1080/09273948.2016.1185527. Epub 2016 Jul 18.
- Ebringer A. Ethnopathogenesis of ankylosing spondylitis and the cross-tolerance hypothesis. In: Ziff M, Cohen SB, editors. *Advances in inflammation research.* Vol. 9: The Spondyloarthropathies. New York: Raven Press; 1985. P. 101-28.
- Schittenhelm R, Sian T, Wilmann P, et al. Revisiting the arthritogenic peptide theory: quantitative not qualitative changes in the peptide repertoire of HLA-B27 allotypes. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Mar;67(3):702-13. doi: 10.1002/art.38963.
- Chen B. HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Mol Med Rep.* 2017 Apr;15(4):1943-1951. doi: 10.3892/mmr.2017.6248. Epub 2017 Feb 24.
- Colbert R. HLA-B27 misfolding: a solution to the spondyloarthropathy conundrum? *Mol Med Today.* 2000 Jun;6(6):224-30. doi: 10.1016/s1357-4310(00)01699-3.
- Colbert R, Tran T, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol.* 2014 Jan;57(1):44-51. doi: 10.1016/j.molimm.2013.07.013. Epub 2013 Aug 30.
- Fussell H, Nesbeth D, Lenart I, et al. Novel detection of in vivo HLA-B27 conformations correlates with ankylosing spondylitis association. *Int J Mol Med.* 2018 Jul;42(1):259-269. doi: 10.3892/ijmm.2018.3596. Epub 2018 Mar 29.
- Shuo YU, Cui MA, Jinyi YU, et al. A study of the key genes and inflammatory signaling pathways involved in HLA-B27-associated acute anterior uveitis families. *Int J Mol Med.* 2018 Jul;42(1):259-269. doi: 10.3892/ijmm.2018.3596. Epub 2018 Mar 29.
- Taurog J. The role of HLA-B27 in spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 2010 Dec;37(12):2606-16. doi: 10.3899/jrheum.100889.
- Santos S, Lynch S, Campbell EC, et al. Induction of HLA-B27 heavy chain homodimer formation after activation in dendritic cells. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(4):R100. doi: 10.1186/ar2492. Epub 2008 Aug 29.
- Tran T, Satumtira N, Dorris ML, et al. HLA-B27 in transgenic rats forms disulfide-linked heavy chain oligomers and multimers that bind to the chaperone BiP. *J Immunol.* 2004 Apr 15;172(8):5110-9. doi: 10.4049/jimmunol.172.8.5110.
- Brewerton D, Caffrey M, Nicholls A, et al. Acute anterior uveitis and HL-A27. *Lancet.* 1974 Mar 16;1(7855):464. doi: 10.1016/s0140-6736(74)92431-3.
- Spencer DG, Hick HM, Dick W. Ankylosing spondylitis — the role of HLA-B27 homozygosity. *Tissue Antigens.* 1979 Nov;14(5):379-84. doi: 10.1111/j.1399-0039.1979.tb00866.x.
- Kim T, Na K, Lee B, Rim TH. HLA-B27 homozygosity no influence on clinical manifestations and functional disability in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* Jul-Aug 2009;27(4):574-9.
- Goto K, Ota M, Maksymowicz WP, et al. Association between MIC A gene A4 allele and acute anterior uveitis in white patients with and without HLA-B27. *Am J Ophthalmol.* 1998 Sep;126(3):436-41. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00100-7.
- Martin T, Kurz D, Rosenbaum J. Genetics of uveitis. *Ophthalmol Clin North Am.* 2003 Dec;16(4):555-65. doi: 10.1016/s0896-1549(03)00071-3.
- Tromp G, Kuivaniemi H, Raphael S, et al. Genetic linkage of familial granulomatosis, inflammatory arthritis, skin rash, and uveitis to chromosome 16. *Am J Hum Genet.* 1996; Nov;59(5):1097-107.
- Nossent J, Johnsen S, Bakland G. The influence of ERAP1 gene variants on clinical phenotype in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2016 Nov;45(6):474-479. doi: 10.3109/03009742.2016.1150507. Epub 2016 Apr 20.
- Robinson P, Leo P, Pointon J, et al. The genetic associations of acute anterior uveitis and their overlap with the genetics of ankylosing spondylitis. *Genes Immun.* Jan-Feb 2016;17(1):46-51. doi: 10.1038/gene.2015.49. Epub 2015 Nov 26.
- Dong H, Li Q, Zhang Y, et al. IL23R gene confers susceptibility to ankylosing spondylitis concomitant with uveitis in a Han



- Chinese population. *PLoS One*. 2013 Jun 28; 8(6):e67505. doi: 10.1371/journal.pone.0067505. Print 2013.
22. Zhuang Z, Wang Y, Zhu G, et al. Imbalance of Th17/Treg cells in pathogenesis of patients with human leukocyte antigen B27 associated acute anterior uveitis. *Sci Rep*. 2017 Jan 16;7:40414. doi: 10.1038/srep40414.
23. Rosenbaum J, Asquith M. The Microbiome and HLA B27-associated acute anterior uveitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Dec;14(12):704-713. doi: 10.1038/s41584-018-0097-2.
24. Rosenbaum JT, Lin P, Asquith M, et al. Does the microbiome play a causal role in spondyloarthritis? *Clin Rheumatol*. 2014 Jun;33(6):763-7. doi: 10.1007/s10067-014-2664-5. Epub 2014 May 10.
25. McGonagle D, Stockwin L, Isaacs J, Emery P. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy: additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *J Rheumatol*. 2001 Oct;28(10):2155-9.
26. Sachdeva A, Kramer N, Rosenstein ED. Orbital inflammatory disease: unusual presentation of enthesitis in an HLA-B27 spondyloarthropathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012 Dec;20(6):468-70. doi: 10.3109/09273948.2012.723779. Epub 2012 Nov 19.
27. <https://www.rjo.ru>
28. Munoz-Fernandez S, de Miguel E, Cobo-Ibanez T, et al. Enthesis inflammation in recurrent acute anterior uveitis without spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):1985-90. doi: 10.1002/art.24636.
29. Moll JM. Rheumatology in clinical practice. Oxford: Blackwell Scientific; 1987. 764 p.
30. Zeidler H, Amor B. The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general: the spondyloarthritis concept in progress. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):1-3. doi: 10.1136/ard.2010.135889..
31. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):520-5. [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Progression and outcomes of uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):520-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-520-525
32. Wendling B, Prati C, Demattei C, et al. Impact of uveitis on the phenotype of patients with recent inflammatory back pain: Data from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jul;64(7):1089-93. doi: 10.1002/acr.21648.
33. Frantz C, Portier A, Etcheto A, et al. Acute anterior uveitis in spondyloarthritis: a monocentric study of 301 patients. *Clin Exp Rheumatol*. Jan-Feb 2019;37(1):26-31. Epub 2018 Dec 19.
34. Pato E, Banares A, Jover JA, et al. Undiagnosed spondyloarthropathy in patients presenting with anterior uveitis. *J Rheumatol*. 2000 Sep;27(9):2198-202.
35. Chung YM, Liao HT, Lin KC, et al. Prevalence of spondyloarthritis in 504 Chinese patients with HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Scand J Rheumatol*. Mar-Apr 2009;38(2):84-90. doi: 10.1080/03009740802385423.
36. Fernandez-Melon J, Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, et al. Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 2004 Mar;31(3):524-7.
37. Sykes M, Hamilton L, Jones C, Gaffney K. Prevalence of axial spondyloarthritis in patients with acute anterior uveitis: a cross-sectional study utilising MRI. *RMD Open*. 2018 Feb 24;4(1):e000553. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000553. eCollection 2018.
38. Bubova K, Gregova M, Zegzulkova K, et al. Active sacroiliitis on magnetic resonance imaging in patients with anterior uveitis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):A470. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular7439.
39. Haroon M, O'Rourke M, Ramasamy P, et al. A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: the DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool). *Ann Rheum Dis*. 2015; Nov;74(11):1990-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205358. Epub 2014 Jun 13.
40. O'Rourke M, Haroon M, Alfarasy S, et al. The Effect of Anterior Uveitis and Previously Undiagnosed Spondyloarthritis: Results from the DUET Cohort. *J Rheumatol*. 2017; Sep; 44(9):1347-54. doi: 10.3899/jrheum.170115. Epub 2017 Jul 1
41. Rademacher J, Haibel H, Lüders S, et al. Early recognition of axial spondyloarthritis in patients with acute anterior uveitis: comparison of two referral strategies. *Ann Rheum Dis*. 2015;78(Suppl 2):1252-1254
42. Годзенко АА, Разумова ИЮ, Бочкова АГ. Клиническая оценка увеита и ее значение в диагностике спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2011; 49(6):38-42. [Godzenko AA, Razumova IYu, Bochkova AG. Clinical uveitis evaluation and its value in the diagnosis of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(6):38-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-519.
43. Rivera-Civico F, Jimenez-Alonso J, Martin-Armada M, et al. HLA-B27+ anterior uveitis with or without associated spondyloarthritis: clinical and immunological features. *Ann Rheum Dis*. 1999 Nov;58(11):721-2. doi: 10.1136/ard.58.11.721.
44. Levinson R, Martin T, Luo L, et al. Killer cell immunoglobulin-like receptors in HLA-B27-associated acute anterior uveitis, with and without axial spondyloarthropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;Mar;51(3):1505-10. doi: 10.1167/iovs.09-4232. Epub 2009 Oct 22.
45. Yang P, Wan W, Du L, et al. Clinical features of HLA-B27-positive acute anterior uveitis with or without ankylosing spondylitis in a Chinese cohort. *Br J Ophthalmol*. 2018 Feb;102(2):215-219. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309499. Epub 2017 Jun 12.
46. Mitulescu C, Popescu C, Oprea C, et al. A referable clinical pattern of spondyloarthritis-associated uveitis. *Rom J Ophthalmol*. 2018; Apr-Jun;62(2):155-161.
47. Razumova I, Godzenko A, Guseva I. Complications of anterior uveitis associated with HLA-B27 antigen in patients with and without spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):A486.
48. Kim M, Sim Y, Choi S, Park Y. Potential predictors for frequent relapse in human leukocyte antigen-B27-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; Aug; 256(8): 1543-1549. doi: 10.1007/s00417-018-4002-0

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.04.2020/29.06.2020/3.07.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Годзенко А.А. <https://orcid.org/>

Разумова И.Ю. <https://orcid.org/>

Гусева И.А. <https://orcid.org/>